

⑨ 日本国特許庁 (JP)

⑩ 特許出願公開

⑫ 公開特許公報 (A)

昭55-15455

⑪ Int. Cl.³

識別記号

庁内整理番号

⑬ 公開 昭和55年(1980)2月2日

C 07 D 319/20

A 61 K 31/335

C 07 D 405/06

413/12

// (C 07 D 405/06

319/00

237/00)

(C 07 D 413/12

319/00

263/00)

ABU

6670-4C

6667-4C

6670-4C

6365-4C

発明の数 1

審査請求 未請求

(全 4 頁)

⑭ 2-置換メチル-1, 4-ベンゾジオキサン類

⑯ 特 願 昭53-89119

⑰ 出 願 昭53(1978)7月19日

⑱ 発 明 者 山田敏広

滋賀県野洲郡野洲町大字大篠原
1823番地の1 森下製薬株式会社

篠原寮

⑲ 発 明 者 山口東

滋賀県野洲郡野洲町大字南桜16
00番地の76

⑳ 出 願 人 森下製薬株式会社

大阪市東区道修町4丁目29番地
最終頁に続く

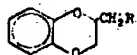
明 細 書

1. 発明の名称

2-置換メチル-1, 4-ベンゾジオキサン類

2. 特許請求の範囲

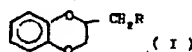
一般式



(式中、Rは3-オキソ-4, 5-ジヒドロ-6-R₁-2-ピリ
ダジニル基およびH-R₂-N-メチルアミノ基を被わし、R₁はメ
チル、カルボキシ、フェニル、パラメトキシフェニル、パラハロ
ゲンフェニル、パラアセチルアミノフェニルを示し、R₂はβ-(
2-オキソ-1-ベンゾオキサゾリル)エチル、β-(2-オキ
ソ-1-ベンゾチアゾリル)エチル、β-(2, 6-キシリジノ
)エチルおよび3, 4-ジヒドロキシフェナシルを示す)で示さ
れる2-置換メチル-1, 4-ベンゾジオキサン類

3. 発明の詳細な説明

本発明は一般式



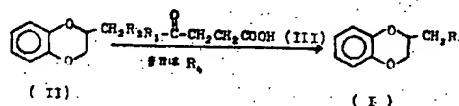
(式中、Rは3-オキソ-4, 5-ジヒドロ-6-R₁-2-ピリ

ダジニル基およびH-R₂-N-メチルアミノ基を被わし、R₁はメ
チル、カルボキシ、フェニル、パラメトキシフェニル、パラハロ
ゲンフェニル、パラアセチルアミノフェニルを示し、R₂はβ-(
2-オキソ-1-ベンゾオキサゾリル)エチル、β-(2-オキ
ソ-1-ベンゾチアゾリル)エチル、β-(2, 6-キシリジノ
)エチルおよび3, 4-ジヒドロキシフェナシルを示す)で示さ
れる新規な2-置換メチル-1, 4-ベンゾジオキサン類 (I)
に関するものである。

本発明者らは1, 4-ベンゾジオキサン誘導体が優れた降圧活性
を有していることを見出した(特願昭55-008480)が、
今回合成した新規1, 4-ベンゾジオキサン誘導体である一般式
(I)で示される2-置換メチル-1, 4-ベンゾジオキサン類
は緩やかな持続性の降圧作用を示すことを見出し、これに基づいて
本発明を完成した。

本願目的物 (I) は原料の2-ヒドラジノまたは2-置換アミノ
メチル-1, 4-ベンゾジオキサン (II) に反応試薬として一般
式 (II) で示されるγ-ケト酸あるいはR₂で示される2-ベンゾ
オキサゾロン、2-ベンゾチアゾロン、2, 6-キシリジン、3,
4-ジヒドロキシフェナシルハライドを炭酸カリウム、炭酸ナト
リウム、水酸化ナトリウム、トリアルキルアミン、ピリジン、ナ

トリウムアミド、塩酸、硫酸などの触媒の存在または不在下でエタノール、水、メチルエチルケトン、トルエン中またはこれ等の混合溶媒中あるいは無溶媒下で数時間から数十時間加熱還流することにより高収率で得られる。



(式中、R および R₁ は先と同じものを表し、R₂ はヒドラジノ基、N-β-ハロゲンエチル-N-メチルアミノ基あるいはメチルアミノ基を表し、R₁ は 2-ベンゾオキサゾロン、2-ベンゾチアゾロン、2,6-キシリジンあるいは 3,4-ジヒドロフェナシルハライドを表す)

一般式 (II) で表わされる原料の 2-ヒドラジノメチル-1,4-ベンゾジオキサンと反応するア-ケト酸としてはレブリン酸、α-クロトグルタル酸、β-ベンゾイルプロピオン酸、β-パラメトキシベンゾイルプロピオン酸、β-パラハロゲンベンゾイルプロピオン酸あるいは β-パラアセトアミドベンゾイルプロピオン酸を示す。また一般式 (II) で表わされる原料の 2-(N-β-ハロゲンエチル-N-メチル)アミノメチル-1,4-ベンゾジオキサンと反応する試薬は 2-ベンゾオキサゾロン、2-ベンゾ

特開昭55-15455 (2)

チアゾロンあるいは 2,6-キシリジンを示し、一般式 (II) で表わされる原料の 2-(N-メチルアミノ)メチル-1,4-ベンゾジオキサンと反応する試薬は 3,4-ジヒドロフェナシルハライドを示す。

反応後の後処理は抽出、濃縮、冷却、沈澱、再結晶、脱色炭処理、カラムクロマトグラフィ、蒸留等の通常の化学操作によつて容易に行なわれる。このようにして得た本願目的物 (I) は必要により通常の方法で塩酸塩、硫酸塩、臭化水素酸塩、ヨウ化水素酸塩、硝酸塩、銅酸塩、チオシアン塩酸、炭酸塩、酢酸塩、シュウ酸塩、コハク酸塩、マレイン酸塩、酒石酸塩、安息香酸塩、サルチル酸塩、フタル酸塩、メタンスルホン酸塩およびアミノ酸塩などの製薬上許容される塩とすることが出来る。本方法の原料化合物は文献に記載の方法 (J.H.Biel, et.al, J.Am.Chem.Soc, 81, 2805 (1959); L.Renzi, et.al, Rend.ist.Super.Sanità, 22, 201 (1959); G.B.Marini-Bettolo, et.al, Gazz.Chim.ital, 83, 144 (1953).) あるいはこの方法に準拠して 2-クロロメチル-1,4-ベンゾジオキサンから容易に得られる。

このようにして得た本願目的物 (I) あるいはその塩酸塩 10ml /g をウレタン-クロラース麻酔下の正常ラット (1群3匹) に静脈内注射し、1時間後の血圧低下率を換体投与前 100 として

百分率 (%) で表示した結果を一括して表 1 に示す。

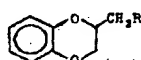


表 1

| R | 血圧低下率 (%) |
|---|-----------|
| | 4.2 |
| | 14.5 |
| | 10.9 |
| | 9.4 |
| | 23.2 |
| | 14.7 |
| | 7.9 |
| | 12.2 |
| | 4.5 |
| | 7.3 |

| R | 血圧低下率 (%) |
|----------|-----------|
| 対照薬 | |
| ヘキサメトニウム | 31.0 |
| グアネチジン | 34.8 |
| トラゾリン | 23.8 |

このように本願目的物 (I) は緩和な降圧作用を示し、その作用は 3 時間後においてもあまり変動せず、持続性を有しており、各種高血圧症あるいは手術時血圧低下を必要とする場合に医薬品として有用である。本願目的物 (I) を医薬品として用いる場合、錠剤、カプセル剤、散剤、顆粒剤、舌下錠などとして経口的に用いるほか、注射薬、坐薬として非経口的に用いることも出来る。本願目的物 (I) を抗高血圧薬として使用する場合は成人 1 人、1 日につき通常 0.005~0.5g (経口的) または 0.001~0.2g (非経口的) を投与する。

次に実施例を挙げて本発明を説明する。

実施例 1 2-(1,4-ベンゾジオキサン-2-イル)メチル-4,5-ジヒドロ-6-メチル-3(2H)-ピリダジノン 2-ヒドラジノメチル-1,4-ベンゾジオキサン塩酸塩 3.5g とレブリン酸 1.7g をエタノール水 (1:1) 30ml に溶解し、7 時間加熱還流する。次後、溶媒を留去し、得られる残留油に水を加えてクロロホルムで抽出し、pH=1.0 と pH=3 の水で

充分水洗し、芒硝（硫酸ナトリウム）で乾燥する。クロロホルム溶液を留去し蒸留油を減圧蒸留すると沸点180-181°C/1.0 mmHgを示す油状物3.1g（収率80%）を得る。

赤外吸収スペクトル（Film） cm^{-1} : 1660 ($\text{C}=\text{O}$)

核磁気共鳴スペクトル（DMSO- d_6 ）ppm: 1.98 (3H, singlet, CH_3), 2.44 (4H, singlet, CH_2CH_2), 4.1 (5H, multiplet, $-\text{CH}_2\text{CHOH}-$), 6.84 (4H, singlet, aromatic H)

質量スペクトル $m/e = 260$ (M^+).

元素分析値: $\text{C}_{14}\text{H}_{16}\text{N}_2\text{O}_2$ として

理論値(%) : C, 64.60; H, 6.20; N, 10.76

実験値(%) : C, 64.75; H, 6.24; N, 10.65

実施例2 2-(1,4-ベンゾジオキサン-2-イル)メチル-4,5-ジヒドロ-6-ヒドロキシカルボニル-3(2H)-ピリダジノン

2-ヒドラジノメチル-1,4-ベンゾジオキサン塩酸塩2.5gとロケットゲルタル酸2.2gをエタノール-水(1:1)30mlに溶解し、実施例1に従って反応および後処理を行なうと油状物2.2g（収率76%）を得る。

赤外吸収スペクトル（Film法） cm^{-1} : 1670 ($\text{C}=\text{O}$).

2-ヒドラジノメチル-1,4-ベンゾジオキサン塩酸塩2.5gとβ-パラメトキシベンゾイルプロピオン酸2.1gをエタノール-水(1:1)30mlに溶解し、実施例3に従って反応および後処理を行なうと融点85~87°Cを示す白色結晶2.7g（収率77%、エタノール-水(5:1)から再結）を得る。

実施例5 2-(1,4-ベンゾジオキサン-2-イル)メチル-4,5-ジヒドロ-6-パラプロモフェニル-3(2H)-ピリダジノン

2-ヒドラジノメチル-1,4-ベンゾジオキサン塩酸塩2.5gとβ-パラプロモベンゾイルプロピオン酸2.6gをエタノール-水(1:1)30mlに溶解し、実施例3に従って反応および後処理を行なうと融点115~117°Cを示す白色結晶3.2g（収率82%、エタノール-水(3:1)から再結）を得る。

実施例6 2-(1,4-ベンゾジオキサン-2-イル)メチル-4,5-ジヒドロ-6-パラアセチルアミノフェニル-3(2H)-ピリダジノン

2-ヒドラジノメチル-1,4-ベンゾジオキサン塩酸塩2.5gをエタノール-水(1:1)30mlに溶解し、5%水酸化ナトリウム水溶液で中和後、β-パラアセチルアミノベンゾイルプロピオン酸を加えて、実施例3に従って行なうと融点95~97°Cを

特開昭55-15455(3)

核磁気共鳴スペクトル（DMSO- d_6 ）ppm: 2.50 (2H, triplet, $J=8\text{Hz}$, CH_2), 2.78 (2H, triplet, $J=8\text{Hz}$, CH_2), 4.2 (5H, multiplet, $-\text{CH}_2\text{CHOH}-$), 6.84 (4H, singlet, aromatic H), 7 (1H, broad, OOH).

元素分析値: $\text{C}_{14}\text{H}_{16}\text{N}_2\text{O}_2$ として

理論値: C, 57.93; H, 4.83; N, 9.66

実験値: C, 58.18; H, 4.79; N, 9.62

実施例3 2-(1,4-ベンゾジオキサン-2-イル)メチル-4,5-ジヒドロ-6-フェニル-3(2H)-ピリダジノン 2-ヒドラジノメチル-1,4-ベンゾジオキサン塩酸塩2.5gとβ-ベンゾイルプロピオン酸1.8gをエタノール-水(1:1)30mlに溶解し、6時間加熱還流する。冷却後溶媒を留去し、残留物にクロロホルムを加えpH=1.0およびpH=3の水で充分水洗した後芒硝（硫酸ナトリウム）で乾燥する。クロロホルム溶液を留去すると蒸留油が結晶化し、再結法で精製すると融点81~83°Cを示す白色結晶2.0g（収率64%、エタノール-石油エーテルから再結）を得る。

実施例4 2-(1,4-ベンゾジオキサン-2-イル)メチル-4,5-ジヒドロ-6-パラメトキシフェニル-3(2H)-ピリダジノン

示す白色針状品2.8g（収率74%、エタノールから再結）を得る。

実施例7 2-(H-β-(2-ベンゾオキサゾロン-1-イル)エチル-N-メチル)アミノメチル-1,4-ベンゾジオキサン塩酸塩

2-ベンゾオキサゾロン2gを乾燥トルエン20mlに溶解し、ナトリウムサミド0.62gを加え4時間加熱還流する。冷却乾燥ジメチルホルムアミド(DMF)20mlを加え、氷水上冷却下で2-(H-β-クロロエチル-N-メチル)アミノメチル-1,4-ベンゾジオキサン3.6gの乾燥トルエン溶液を10分間で滴下した後、72時間加熱還流する。冷却後、濾別した有機層を留去して得た残留物をエタノールに溶かし乾燥塩酸ガスを導入すると融点151~153°Cを示す白色結晶4.2g（収率75%）を得る。

実施例8 2-(H-β-(2-ベンゾアゾロン-1-イル)エチル-N-メチル)アミノメチル-1,4-ベンゾジオキサン塩酸塩

2-ベンゾアゾロン2g、ナトリウムアミド0.6g、2-(H-β-クロロエチル-N-メチル)アミノメチル-1,4-ベンゾジオキサン3.2g、乾燥トルエン20ml、乾燥ジメチルホ

ルムアミド(DMA)20gを用いて実施例7に従つて反応および後処理を行なうと融点172~175℃を示す淡黄色粉末品3.4g(収率68%)を得る。

実施例9 2-(N-3,4-ジヒドロキシフェニル-N-メチル)アミノメチル-1,4-ベンゾジオキサン2塩酸塩 2-N-メチルアミノメチル-1,4-ベンゾジオキサンと3,4-ジヒドロキシフェニルクロライド1.0gを乾燥メチルエチルケトンに溶解し、乾燥炭酸カリウム0.7gを加え、10時間加熱還流する。冷却後反応液を濾別し、溶媒を留去した残留物にクロロホルムを加え、充分水洗後、芒硝(硫酸ナトリウム)で乾燥する。クロロホルムを留去した後、乾燥エタノールに溶解させ乾燥塩酸ガスを導入すると融点209~212℃(分解)を示す白色針状品3.0g(収率66%)を得る。

特許出願人 森下製薬株式会社

第1頁の続き

②発明者 嶋村浩

滋賀県野洲郡野洲町大字小南11
50番地

②発明者 高谷昌弘

滋賀県野洲郡野洲町大字行畑12
1番地の11